

# 食管胃静脉曲张内镜下根治联合 $\beta$ -受体拮抗剂序贯治疗的远期疗效观察

李庆芝

作者单位: 274000 山东菏泽, 山东省菏泽市立医院消化内科

通讯作者: 李庆芝, Email: lqingzhi@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.012

**【摘要】** 目的 观察食管胃底静脉曲张内镜下根治性治疗联合  $\beta$ -受体拮抗剂心得安治疗肝硬化食管胃底静脉曲张出血的远期疗效。方法 随访观察 2011 年 7 月至 2014 年 7 月在菏泽市立医院住院治疗的乙型肝炎(乙肝)肝硬化食管胃底静脉曲张患者 204 例, 根据患者意愿及之后的随访资料将其分为 3 组: A 组(内镜下根治治疗+心得安序贯治疗组)即根据食管胃底静脉曲张程度行内镜下治疗, 直至曲张静脉消失或不能再行内镜下治疗, 内镜治疗结束后开始序贯口服心得安行降低门脉压治疗; B 组(内镜下根治治疗组)未服用心得安; C 组(心得安治疗组)。所有患者均进行内镜随访, 随访时间为 3 年, 分别记录静脉曲张消除例数、近期出血、远期出血例数及发生并发症情况。结果 3 种治疗方案中近期再出血率比较差异均无统计学意义(3.0%、4.6%、5.5%, 均  $P > 0.05$ )。根治性治疗的静脉曲张消除率 A、B 组均显著高于 C 组(90.9%、87.5% 比 33.3%, 均  $P < 0.05$ ), 而 A 组与 B 组比较差异无统计学意义(90.9% 比 87.5%,  $P > 0.05$ )。在远期再出血率方面, 内镜下食管胃底曲张根治治疗 A、B 组均显著低于 C 组(22.7%、35.0% 比 74.0%, 均  $P < 0.05$ ), 但 A 组远期再出血率最低。结论 内镜下食管胃底静脉曲张根治性治疗联合序贯心得安疗法在对食管胃底静脉曲张的静脉曲张消除率及远期出血率方面都有一定的优势, 可供临床参考。

**【关键词】** 食管胃底静脉曲张; 内镜下治疗;  $\beta$ -受体拮抗剂; 序贯治疗

**Long-term efficacy of radical treatment under endoscope for esophageal and gastric varices combined with  $\beta$ -blocker** Li Qingzhi. Department of Gastroenterology, Heze Municipal Hospital of Shandong Province, Heze 274000, Shandong, China

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the long-term efficacy of radical treatment under endoscope combined with  $\beta$ -blocker (propranolol) for esophageal and gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis. **Methods** From July 2011 to July 2014, a follow-up study was conducted among 204 B hepatitis patients with cirrhosis and esophageal and gastric varices who treated in Heze Municipal Hospital and were divided in to three groups (groups A, groups B, groups C) according to the willings of their families and the follow-up data. In group A (radical treatment + propranolol, sequentially), patients were treated under endoscope based on the level of esophageal and gastric varices till varicose veins were eliminated or endoscopic treatment was no longer applicable, then they were given propranolol orally to reduce portal vein pressure. In group B (radical treatment), patients were given only radical treatment without propranolol. In group C, propranolol orally. All patients were followed up with endoscope for three years totally. Varicose vein elimination, short-term bleeding, long-term bleeding and complications were recorded, respectively. **Results** No significant difference in the rate of short-term bleeding was found among the three groups (3.0%, 4.6%, 5.5%), while the rates of varicose vein elimination in both groups A and B were significantly higher than group C (90.9%, 87.5% vs. 33.3%, all  $P < 0.05$ ). There was no significant difference between group A and group B (90.9% vs. 87.5%,  $P > 0.05$ ). As to the rate of long-term bleeding, both group A and group B (22.7%, 35.0%) were significantly lower than group C (74.0%), the lowest rate of long-term bleeding was observed in group A. **Conclusions** For clinical reference, radical treatment under endoscope combined with propranolol for esophageal varicose has advantages with respect to varicose vein elimination and long-term bleeding of esophageal and gastric varices.

**【Key words】** Esophageal and gastric varices; Treatment under endoscope;  $\beta$ -blocker; sequential therapy

肝硬化是我国的常见病之一,食管胃底静脉曲张破裂出血是其重要的并发症,是消化内科常见的危急重症,急性出血病死率高达 30%~60%<sup>[1]</sup>。首次出血后 1 年内约 50%~80% 患者可发生再出血,病死率为 33%,控制急性出血及预防再出血治疗是降低病死率的关键。 $\beta$ -受体拮抗剂心得安用于预防食管胃底静脉曲张出血已有近 30 年的历史,是目前预防门脉高压上消化道出血的代表性药物<sup>[2]</sup>,已成为预防中到重度静脉曲张首次或再出血的标准治疗<sup>[3-4]</sup>。目前内镜治疗技术日益成熟,效果明确。依据美国肝病研究协会(AASLD)实践指南推荐,对于食管胃底静脉曲张出血急性发作后的患者可予以非选择性  $\beta$ -受体阻滞剂和内镜联合治疗作为二级预防措施,其近期疗效明确,但其远期疗效文献报道较少。本研究对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者进行随访,主要观察食管胃底静脉曲张内镜下治疗序贯  $\beta$ -受体拮抗剂治疗的远期疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 病例选择** 选择 2011 年 7 月至 2014 年 7 月期间在本院行 B 超、CT/MRI 检查提示为肝硬化,胃镜检查证实为食管胃底静脉曲张,204 例确诊为肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者为研究对象;排除其他原因引起上消化道出血的疾病,已行外科及内镜治疗的患者不包括在本研究内。

**1.1.1 分组** 根据患者意愿及之后的随访资料将其分为 A、B、C 3 组。3 组患者在性别、年龄、Child 分级、内镜下形态分级及出血情况等方面比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 所有研究对象均详细告知其乙型肝炎肝硬化病情及治疗方案,术前签署内镜诊治知情同意书,做碘过敏试验。①: A 组(内镜下根治治疗+心得安序贯治疗组):住院期间在内科综合治疗基础上,择期或急诊行静脉曲张套扎/硬化剂/组织胶注射治疗,直至曲张静脉消失或不能再行内镜下治疗,内镜治疗结束后开始序贯口服心得安行降低门脉压治疗;② B 组(内镜下根治治疗组):方法同上,术后不服用心得安维持治疗;③: C 组(心得安组):住院期间予内科综合治疗,控制出血后服用心得安维持治疗。

**1.2.1 内镜操作方法** 对单纯性食管静脉曲张破裂出血者,采用套扎或(和)硬化剂注射治疗。使用 PENTAX EG-2990i 电子胃镜, Wilson-Cook 六环套扎器,聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司)。

套扎治疗方法:套扎过程中应确保吸引器有足够的负压,套扎器对准靶静脉吸引,视野全部呈红色后释放橡皮圈,自下而上密集套扎曲张静脉,曲张静脉直径过大( $>1$  cm)或血管张力过高处则不宜结扎,可考虑行硬化剂注射治疗。

硬化剂注射方法:在静脉内/旁进行多点注射,进针角度 $<30^\circ$ ,第 1 个点注射后观察数秒钟,再对第 2 个注射点进行注射,每点硬化剂用量 1~6 mL 不等,每次硬化剂总量不超过 40 mL。

对单纯性胃底静脉曲张破裂出血者,行人体组织粘合剂康派特(北京康派特医疗器械有限公司生产)注射治疗,以“碘油+组织胶+碘油”或“高渗糖+组织胶+高渗糖”三明治夹心法依次注射止血。首先给予的碘油或高渗糖是充满注射针套管,注射剂量根据靶血管体积大小决定,一般为直径 1 cm 的血管注射 1 mL 组织胶;后续的碘油或高渗糖主要是把注射针套管中剩余的组织胶推入血管。其中碘油有示踪作用,方便治疗后透视是否存在异位栓塞,术后禁食 72 h,1 个月左右重复 1 次内镜下治疗,直至静脉曲张消除。

**1.2.2 药物治疗** 心得安(盐酸普萘洛尔片,天津力生制药股份有限公司生产,国药准字 H12020151)口服剂量为每次 10 mg,每日 3 次,并根据患者耐受情况、血压、心律情况适当调整剂量,使静息心率较治疗前减慢 25% 或心率在 60 次/min 左右。

**1.3 随访** 好转出院后嘱患者定期到消化门诊检查或电话联系患者,随访内容包括病史询问、有无再出血、生存情况及有无并发症,半年内每 3 个月复查 1 次胃镜,若无静脉曲张复发则改为每 6~12 个月复查 1 次,随访观察 3 年。对静脉曲张破裂再出血或静脉曲张复发者用同样的方法再治疗。对患者 2、6 个月、1、2、3 年不同期间的再出血率进行比较,并观察病死率及并发症情况。

### 1.4 观察项目与结果评定标准

**1.4.1 再出血判断标准** 出现呕血黑便,大便常规潜血检查阳性,胃镜检查证实静脉曲张破裂再出血。

**1.4.2 近期再出血** 指经治疗后 2 周内再次出现活动性出血。

**1.4.3 远期再出血** 指随访 2~36 个月内再次出现食管胃底静脉曲张出血。

**1.4.4 静脉曲张消除** 指内镜治疗后静脉曲张完全消失或血管缩小到无法治疗为止。

**1.4.5 并发症** 指内镜治疗导致的任何需要处理、补充治疗或延长住院时间的病情变化。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析,组间比较采用  $\chi^2$  检验进行分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 204 例患者随访 2~36 个月结果显示** 对 3 组治疗方案的近期再出血率进行比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),而 A 组和 B 组的静脉曲张消除率均显著高于 C 组(均  $P < 0.05$ )。根治性治疗消除静脉曲张需行 2~4 次内镜治疗,平均 2.4 次。在远期再出血率方面, A 组与 B 组比较,静脉曲张消除率无显著差异( $P > 0.05$ ),但 A 组远期再出血率低。见表 1。

表 1 3 组治疗方案近期再出血、远期再出血、静脉曲张消除率比较

组别	例数 (例)	近期再出血率 [% (例)]	远期再出血率 [% (例)]	静脉曲张消除率 [% (例)]
A 组	66	3.0(2)	22.7(15)	90.9(60)
B 组	64	4.6(3)	35.0(22)	87.5(58)
C 组	54	5.5(5)	74.0(40)	33.3(18)

**2.2 死亡情况** 在随访期间共有 24 例患者死亡, A、B、C 组随访期间分别出现死亡为 7、8、9 例,病死率分别为 10.6%、12.5%、16.6%。其中 18 例因肝功能衰竭死亡, 4 例死于再出血, 2 例因感染死亡。3 组患者的病死率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 并发症情况** A 组有 14 例术后出现胸痛或上腹痛、吞咽障碍及服用心得安期间出现窦性心动过缓; B 组有 8 例术后出现胸痛或上腹痛、吞咽障碍; C 组有 6 例出现窦性心动过缓,上述并发症一般可在调整剂量后缓解或自主缓解,未见其他不良症状。

## 3 讨论

我国为乙型肝炎(乙肝)大国,肝硬化是多种病因引起的终末期肝病,食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压最常见、最危急患者生命的并发症,

其发生率和病死率高。因此,对食管胃底静脉曲张破裂出血的预防治疗对肝硬化患者尤为必要<sup>[5]</sup>。目前临床治疗包括药物,三腔二囊管压迫,外科分流、断流术,经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗和内镜下治疗<sup>[6]</sup>。虽然单纯药物治疗患者易于接受,但不能短期内使曲张静脉闭塞消失,一旦停药再出血发生率高。TIPS 植入覆膜型支架减少曲张静脉再次出血的效果优于内镜治疗联合  $\beta$ -受体阻滞剂,但不能提高患者生存率。同时, TIPS 还伴随着较高的肝性脑病早期发生率<sup>[7]</sup>,且 TIPS 治疗设备要求高,操作者技术要求更高,费用昂贵,很难在基层医院推广开展<sup>[8]</sup>。三腔二囊管充气压迫止血后,尤其是食道囊充气后,压迫心脏,加之贫血对心肌的损害,易导致患者心脏事件的发生<sup>[9]</sup>,再次出血率也高,不能缓解门脉高压,只是暂时的止血措施。外科分流术和断流术虽可立刻止血,维持门静脉的入肝血流,但有时可能存在断流不彻底,门静脉压甚至更高,胃壁的淤血状态加重,手术创伤大,加重肝功能损伤,技术要求高等缺点<sup>[10]</sup>。有研究指出心得安是适宜长期预防出血的药物,1980 年 Lebec 等<sup>[11]</sup>率先使用心得安治疗门静脉高压;有研究指出心得安可使首次出血危险性降低 40%;大多数研究证实,给足够剂量的心得安后,门静脉压力可降低 20%~30%,奇静脉压力可降低 30%<sup>[12]</sup>。目前判断心得安是否有效的常用方法为静息心率较治疗前减慢 25%。但有研究表明,即使其减慢心率 25%,仍有 20%~50%的患者门静脉压力未能降低 20%,所以单纯药物治疗不能控制及预防食管胃底静脉曲张破裂出血<sup>[13]</sup>。目前 AASLD 把食管静脉曲张套扎治疗、胃底组织胶注射作为急症止血及其防治再出血的首选方法<sup>[14-15]</sup>,国内则作为一线疗法<sup>[16-17]</sup>,内镜下治疗后继以心得安长期维持治疗可使门脉血流量减少及改变肝窦前阻力,使进入胃-食管侧支循环的血流量减少,这使内镜下治疗后残留的较小曲张静脉承受的压力减少,从而延缓静脉曲张的加重,降低内镜下治疗后再出血率。程留芳等<sup>[18]</sup>研究亦发现,心得安可以通过降低门静脉压力来降低门静脉高压性胃病(PHG)、胃静脉曲张(GV)及食管静脉曲张(EV)的发生,进而降低套扎后再出血的发生。本研究主要从指南及临床经验出发,观察内镜下食管胃底静脉曲张根治性治疗联合心得安序贯治疗食管胃底静脉曲张出血的临床疗效,表明在静脉曲张消除率及远期再出血率方面都有一定的优势,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 曾民德. 食管胃静脉曲张出血的预测及其治疗对策[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(2): 65-66.
- 2 李淑芳. 普萘洛尔和奥美拉唑预防肝硬化上消化道再出血的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(2): 109-110.
- 3 Blei AT. Portal hypertension and its complications [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2007, 23(3): 275-282.
- 4 de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension [J]. J Hepatol, 2005, 43(1): 167-176.
- 5 朱芳来, 凌安生. 内镜下硬化剂注射联合药物治疗食管静脉曲张出血[J]. 中国内镜杂志, 2008, 14(7): 765-767, 770.
- 6 胡建平, 陈军, 吴松, 等. 门脉高压症上消化道出血急诊手术的策略[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(1): 51-52.
- 7 关伟, 张秀军, 刘增会. 门脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血的双介入治疗[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(3): 160.
- 8 郑卫萍编译. 经颈静脉肝内门体覆膜支架分流术与内镜治疗联合β受体阻滞剂预防曲张静脉再次出血的比较[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4(4): 256.
- 9 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay [J]. Clin Chem, 2005, 51(10): 1823-1829.
- 10 Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction [J]. Am Heart J, 1998, 135(5 Pt 1): 825-832.
- 11 Lebrech D, Poynard T, Hillon P, et al. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study [J]. N Engl J Med, 1981, 305(23): 1371-1374.
- 12 Pi ZM. Digestive surgery [M]. Beijing: People's Medical Publishing Press, 2002: 789-799.
- 13 皮执民. 消化外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 789-79.
- 14 金生. 2007 年美国肝病学会肝硬化食管胃底静脉曲张及出血诊治指南介绍 [J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(2): 73-75.
- 15 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach [J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(4): 475-505.
- 16 令狐恩强. 食管胃底静脉曲张致上消化道出血的内镜下诊治 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(3): 200-202.
- 17 程留芳, 黎力. 胃静脉曲张的硬化治疗 [J]. 中华内科杂志, 1992, 31(2): 87-89.
- 18 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. The effects of endoscopic variceal ligation and propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, controlled trial [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(6): 579-584.

(收稿日期: 2016-11-08)

(本文编辑: 李银平)

书讯

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元 / 本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。

本书内容简明实用, 指导性强, 可以作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以及供二、三线医院救治热射病参考。



《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行

南方医科大学附属深圳宝安医院急诊医学科张文武教授组织主编的《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 53.0 元 / 本。

本书是一部急诊内科学方面的工具书, 共 16 章约 83 万字。分别叙述了常见内科急症症状的诊断思路与处理原则, 休克、多器官功能障碍综合征、急性中毒、水电解质与酸碱平衡失调, 内科各系统疾病急诊的诊断与治疗措施等, 并较详细地介绍了内科常用急救诊疗技术。内容丰富, 资料新颖, 实用性强, 是急诊医师、内科医师和社区医师必备的工具书, 并可作为急诊医学教学和进修的参考读物。

